

# Zakrzepowa plamica małopłytkowa z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego – opis dwóch przypadków

Thrombotic thrombocytopenic purpura with myocardial ischaemia: two case reports

Miłosz Jankowski, Jan Sznajd, Wojciech Szczeklik, Paweł Maga, Wojciech Węgrzyn, Wiesław Królikowski, Rafał Niżankowski, Andrzej Szczeklik

II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

## Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is mainly perceived by cardiologists as a rare complication of ticlopidine or clopidogrel treatment. However, this life-threatening disease is provoked not only by antiplatelet drugs and may lead to myocardial ischaemia and necrosis caused by microvascular thrombosis and anaemia. We present two thienopiridine-naïve patients who had acquired TTP and myocardial ischaemia, and were successfully treated by plasma exchanges.

**Key words:** thrombotic thrombocytopenic purpura, myocardial ischaemia, plasma exchange therapy

Kardiologia Pol 2008; 66: 966-968

## Wstęp

Do podstawowych cech zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) należą: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna i zakrzepy w drobnych naczyniach tętniczych i naczyniach włosowatych [1, 2]. Najczęściej dostrzeganą konsekwencją zakrzepów są objawy neurologiczne, choć zmiany w mikrokrążeniu mogą również powodować niedokrwienie mięśnia sercowego [1–4]. Nabyta postać TTP jest zwykle spowodowana przeciwciałami hamującymi metaloproteinazę ADAMTS-13 trawiącą multimery czynnika von Willebranda (vWF), których nadmiar prowadzi do nasilenia adhezji i agregacji płytek krwi [1, 2]. Część przypadków ma związek z leczeniem tienopirydynami [5]. Poniżej opisujemy dwóch chorych na nabytą, lecz nie spowodowaną tymi lekami, TTP z towarzyszącą stenokardią, skutecznie leczonych plazmaferezami.

## Opisy przypadków

### Przypadek 1

Kobietę 51-letnią hospitalizowano z powodu piekących bólów zamostkowych i duszności przy niewielkim wysiłku fizycznym. Dolegliwości pojawiły się po raz pierw-

szy w życiu i ustępowały po krótkim odpoczynku. Towarzyszył im szum w uszach i podwyższone ciśnienie tętnicze (180/100 mmHg). Wywiad w kierunku czynników ryzyka choroby wieńcowej był ujemny. W badaniu przedmiotowym stwierdzono jedynie niewielką bledość skóry i liczne punkcikowe wybroczyny na podudziach. Elektrokardiogram, poza cechami niepełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa, był prawidłowy. Markery uszkodzenia mięśnia sercowego były nieobecne, natomiast zwracały uwagę niedokrwistość normocytarna (stężenie hemoglobiny 8,7 g/dl), małopłytkowość (26 000/mm<sup>3</sup>), niewielka hiperbilirubinemia (41 μmol/l) z obecnością wyłącznie bilirubiny niesprężonej, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (4842 j./l) i zwiększone stężenie dimerów D (4300 ng/ml). Po kilkunastu godzinach wystąpiła afazja mieszana, choć tomografia komputerowa głowy nie wykazała nieprawidłowości. Stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do 6,7 g/dl, a liczba płytek krwi do 18 000/mm<sup>3</sup>. Bezpośredni test antyglobulinowy (test Coombsa) wypadł ujemnie. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono schistocyty.

Rozpoznano TTP i zabezpieczono osocze do dalszych badań. Podano 100 mg metyloprednizolonu i. v., przetoczono 1500 ml osocza świeżo mrożonego i 2 jednostki

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Miłosz Jankowski, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, tel.: +48 12 430 52 66, e-mail: mjankow@mp.pl

Praca wpłynęła: 25.02.2008. Zaakceptowana do druku: 05.03.2008.

koncentratu krwinek czerwonych. Uzyskano szybkie ustąpienie objawów neurologicznych. Następnego dnia rozpoczęto leczenie plazmaferezami i kontynuowano podawanie kortykosteroidów. Po 5 zabiegach liczba płytek krwi zwiększyła się do 255 000/mm<sup>3</sup>, ale po kolejnych 10 dniach spadła do 15 000/mm<sup>3</sup>, nawróciła też niedokrwistość. Kolejne 5 plazmaferez i podany jednorazowo cyklofosfamid (1200 mg i.v.) doprowadziły do trwałej normalizacji wyników badań laboratoryjnych. W trakcie następnych 12 miesięcy obserwowano dwa nawroty choroby – opanowane za pierwszym razem zwiększeniem dawki metyloprednizolonu, a za drugim plazmaferezami. Zalecono kontynuowanie kortykoterapii. W osoczu zabezpieczonym w trakcie pierwszego epizodu choroby stwierdzono znaczne zmniejszenie aktywności ADAMTS-13 (<5%) i obecność inhibitora tego enzymu (0,7 jednostek Bethesda/ml).

### Przypadek 2

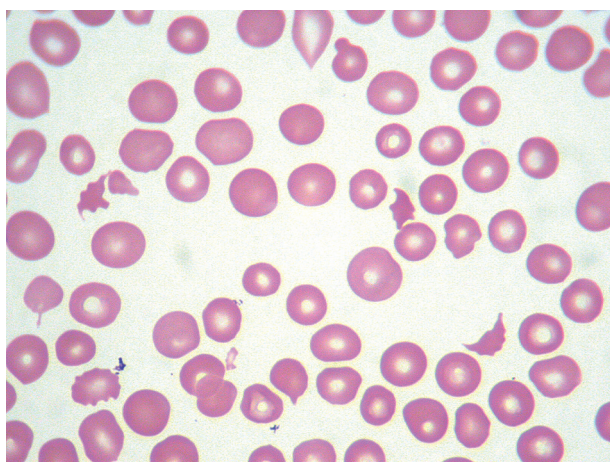
Otyły, 39-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym został przeniesiony z oddziału chirurgicznego, gdzie przyjęto go z powodu silnych bólów nadbrzusza, biegunek, znacznego osłabienia i stanów podgorączkowych. W czasie pobytu na chirurgii wystąpiły wybroczyny na skórze i śluzówkach, krwimocz i małopłytkowość (7000/mm<sup>3</sup>), a także niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 8,3 g/dl) ze zwiększonym stężeniem wolnej bilirubiny (30 µmol/l) i zwiększoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz ujemnym testem Coombsa. Chorego przekazano do naszej Kliniki po przetoczeniach koncentratu krwinek płytkowych i świeżo mrożonego osocza oraz wdrożeniu kortykoterapii (metyloprednizolon 2 mg/kg m.c./dobę i.v.). Przy przyjęciu wystąpił ból zamostkowy z podwyższeniem ciśnienia tętniczego do 200/110 mmHg oraz bradykardią zatokową do 35/min, którą opanowano atropiną. W powtarzanych EKG stwierdzono zespoły rS/QS w odprowadzeniu III oraz nieznaczne uniesienia odcinka ST w aVF. Stężenie troponiny I w surowicy było na górnej granicy normy (0,3 µg/l). Aktywność CK była zwiększona (443 j./l), przy prawidłowej frakcji MB. Stenokardia ustąpiła po podaniu fentanylu.

Zabezpieczono osocze do oznaczenia ADAMTS-13 i rozpoczęto leczenie plazmaferezami. Już po 2 zabiegach liczba płytek wzrosła do 122 000/mm<sup>3</sup>, a po 5 – do 160 000/mm<sup>3</sup>. Kontrolne EKG i oznaczenia markerów martwicy kardiomiocytów nie wykazały nieprawidłowości. Zdecydowano o zakończeniu wymian osocza, jednak po 4 dniach liczba płytek spadła do 100 000/mm<sup>3</sup>. Wykonano kolejne 5 plazmaferez i kontynuowano steroidoterapię. Liczba płytek wzrosła trwale do 155 000/mm<sup>3</sup>. W ciągu 2 miesięcy stopniowo zmniejszono dawkę metyloprednizolonu do 8 mg dziennie. Otrzymano wynik oznaczenia ADAMTS-13 – aktywność przed wdrożeniem plazmaferez wynosiła 17%, nie stwierdzono obecności jej inhibitora.

### Dyskusja

Rozpoznanie i leczenie niedokrwienia mięśnia sercowego spowodowanego zmianami zakrzepowo-zatorowymi w drobnych naczyniach wieńcowych jest trudne. Małopłytkowość współwystępująca ze stenokardią skłania do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym zespołu krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, w którym skaza krwotoczna współistnieje z zakrzepami w mikrokrażeniu różnych narządów [1, 2], a także zespołu antyfosfolipidowego, prowadzącego niekiedy do zakrzepicy tętnic wieńcowych [6]. Rzadko natomiast bierze się pod uwagę TTP, chociaż niedokrwienie mięśnia sercowego może towarzyszyć nawet 30% przypadków tej choroby [3]. Zakrzepy płytkowe w mikrokrażeniu u chorych na TTP najczęściej prowadzą do objawów neurologicznych, takich jak afazja, która wystąpiła u opisywanej chorej. Niewydolność nerek spowodowana mikrozakrzepami jest natomiast bardziej typowa dla zespołu hemolityczno-mocznicowego, który rozwija się zwykle wskutek działania toksyn wydzielanych przez drobnoustroje powodujące biegunki i występuje częściej u dzieci [1, 2].

Przyczyną TTP jest najczęściej niedobór enzymu o nazwie „dezintegryna i metaloproteinaza zawierająca domeny podobne do trombospondyny-1” (ang. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*, ADAMTS-13). Ciężki niedobór ADAMTS-13 zwykle jest związany z obecnością skierowanych przeciwko temu enzymowi autoprzeciwciał klasy IgG [1, 2], w części przypadków towarzyszy układowym chorobom tkanki łącznej [7], których objawy nie występowały u przedstawionych chorych. Opisano również wrodzony niedobór ADAMTS-13 (zespół Upshawa i Schulmana) [1, 2]. U chorej aktywność ADAMTS-13 oznaczona metodą oceniającą trawienie vWF wyniosła <5% w porównaniu z osoczem osób zdrowych. Zahamowanie ADAMTS-13 w osoczu osób zdrowych po dodaniu osocza chorej potwierdziło obecność inhibitora tego enzymu (autoprzeciwciała) we krwi. U opisywanego mężczyzny aktywność ADAMTS-13 była nieco większa – wynosiła 17% – i nie stwierdzono inhibitora tego enzymu, co może mieć związek z przetoczeniami osocza przed przyjęciem do naszej Kliniki i mniejszym stężeniem przeciwciała hamującego aktywność ADAMTS-13. Do nabytej TTP mogą też doprowadzić przeciwciała, które nie hamują aktywności enzymatycznej ADAMTS-13, lecz sprzyjają usuwaniu tego białka z krwi, zatem nie można ich wykryć w teście mieszania osocza [8]. ADAMTS-13 oznacza się w nielicznych ośrodkach referencyjnych i wynik jest dostępny po dłuższym czasie, dlatego – ze względu na zagrożenie życia – rozpoznanie TTP należy ustalić wcześniej, wykluczając inne przyczyny małopłytkowości współistniejącej z niedokrwistością hemolityczną. Ujemny wynik testu Coombsa odróżnia TTP od zespołu Evansa (małopłytkowość i niedokrwistość autoimmunohemolityczna), a na TTP wskazuje obecność w rozmazie krwi obwodowej charakterystycznie zniekształconych krwinek czerwonych



**Rycina 1.** Schistocyty w rozmazie krwi obwodowej chorej na TTP

(Rycina 1.) – schistocytów [2]. Warto jednak zabezpieczyć osocze do badań potwierdzających, ponieważ choroba ma tendencję do nawrotów (11–36% przypadków) i wynik może wpłynąć na postępowanie długoterminowe.

Metodą leczenia o udowodnionej skuteczności jest wymiana osocza – plazmafereza, która pozwoliła zmniejszyć śmiertelność z >90 do <20% [9]. Do czasu jej podjęcia można przetaczać świeżo mrożone osocze. Równolegle podaje się kortykosteroidy [2]. W razie nieskuteczności plazmaferez i steroidoterapii stosuje się leczenie immunosupresyjne [2]; nasza pacjentka otrzymała cyklofosfamid.

Niedokrwienie mięśnia sercowego u opisywanej chorej było krótkotrwałe i spowodowało bóle zamostkowe bez cech martwicy mięśnia sercowego. U mężczyzny z TTP wystąpiły przemijające zmiany EKG, które trudno zaliczyć do typowych cech niedokrwienia, choć mogły być nim spowodowane, a oznaczenia markerów martwicy kardiomiocytów dały graniczne wyniki, wskazujące co najwyżej na minimalne uszkodzenie mięśnia sercowego. Zmiany w mikrokrażeniu wieńcowym w przebiegu TTP i współwystępująca z nimi niedokrwistość mogą jednak prowadzić nawet do zawału serca, wstrząsu kardiogennego i zgonu [3, 4].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa budzi zainteresowanie kardiologów głównie jako powikłanie leczenia tiklopidyną i kłopidogrelem. Warto jednak pamiętać, że tienopirydyny nie są jedyną przyczyną tej zagrażającej życiu choroby, w przebiegu której może dojść do niedokrwienia mięśnia sercowego z powodu zmian zakrzepo-

wych w mikrokrażeniu i niedokrwistości. Cechom hemolizy i schistocytom w rozmazie krwi obwodowej towarzyszy małopłytkowość. W razie stwierdzenia tych objawów postępowanie jest całkowicie odmienne niż w typowych ostrych zespołach wieńcowych. Plazmaferezy znacznie zwiększają szansę na uratowanie chorego i nie można odwlekać podjęcia decyzji o ich wdrożeniu do czasu molekularnego potwierdzenia rozpoznania.

## Podziękowania

Autoryzy dziękują dr J. Kremer Hovindze i prof. B. Lämmle za nieodpłatne oznaczenia ADAMTS-13 i jej inhibitora w laboratorium Inselspital, Universitätsspital Bern, Szwajcaria, a także personelowi Oddziału Intensywnej Terapii II Katedry Chorób Wewnętrznych CM UJ, w tym w szczególności paniom Bożenie Seczyńskiej i Małgorzacie Treli oraz panu Ryszardowi Ślęzakowi za pomoc przy przeprowadzeniu plazmaferez.

## Piśmiennictwo

1. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2420-7.
2. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1928-35.
3. McCarthy LJ, Danielson CF, Skipworth EM, et al. Myocardial infarction/injury is relatively common at presentation of acute thrombotic thrombocytopenic purpura: the Indiana University experience. *Ther Apher* 2002; 6: 2-4.
4. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies – clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1549-54.
5. Szutdrzyński K, Dropiński J, Szczeklik W. Zakrzepowa plamica małopłytkowa – rzadkie powikłanie leczenia kłopidogrelem. Opis przypadku. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 411-3.
6. Jankowski M, Dudek D, Dubiel JS, et al. Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 753-6.
7. Wiśniewski P, Szarejko-Kaska M, Sworczak K, et al. Przypadek zakrzepowej plamicy małopłytkowej u chorej na toczeń rumieniowaty układowy skutecznie leczonej wymianą osocza i kortykosteroidami. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 375-8.
8. Scheifflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to vonWillebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 3241-3.
9. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-7.